

## Bölüm 2

# DOWN SENDROMU'NDA NON-İNVAZİV TARAMA TESTLERİ

Mustafa TAŞ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Down sendromu, ilk kez 1866 yılında J.L.H. Down tarafından fenotipik olarak tanımlanmış, 1959 yılında Lejeune ve arkadaşları tarafından Down sendromu olgularının, 21. otozomal kromozomun trizomisi sonucunda ortaya çıktığı gösterilmiştir (1,2). Sıklığı yaklaşık olarak 730 canlı doğumda bir olup, en yaygın kromozom anomalisi ve kognitif disfonksiyonların en sık görülen konjenital nedenidir. Down sendromu hastalarında, konjenital malformasyonlar, yapısal değişiklikler, metabolik sorunlar ve çocukluk çağı kanserleri gibi değişken sağlık problemleri daha sık görülür (3-5).

Down sendromu, en yaygın kromozomal anomali olup beraberinde eşlik eden çok çeşitli sağlık sorunları olduğu için genetik tarama ve test protokollerinin çoğunun odağındadır (6). Prenatal tanı ebeveynlere etkinleşmiş fetüsün doğumu veya gebeliğin sonlandırmasını planlamak için fırsat sunar. Down sendromu tanımlandıktan kısa süre sonra taramasına yönelik testler ve kılavuzlar geliştirilmiştir. 1970'lerde ilk kez Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Birliği tarafından, 35 yaş ve üstü olarak tanımlanan, ileri anne yaşına sahip tüm gebelere amniyosentez veya koryon villus biyopsisi yapılması önerilmiştir. 2007'den itibaren, Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Birliği, yaştan bağımsız olarak tüm kadınların 20. Gebelik haftasından önce anöploidi taraması yaptırmasını önermektedir. Ayrıca herhangi bir yaşta; pozitif tarama testi, ultrasonografide saptanan mevcut gebeliğe ait en az bir majör veya iki minör yapısal bozukluk, önceki gebeliklere ait fetal trizomi öyküsü, gebede veya eşinde kromozom bozukluğu olması kriterlerinden bir veya daha fazlasını karşılayan gebelikleri anöploidi açısından yüksek riskli olarak tanımlamıştır ve amniyosentez veya koryon villus biyopsisinden herhangi birinin tanı testi yapılmasını önermektedir (7,8).

---

<sup>1</sup> Dr. Öğr.Üyesi, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Acıbadem Kayseri Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Kayseri Türkiye, drmustafatas@yahoo.com

tarama testleri bunun ilk adımlarıdır. Non-invaziv tarama testleri ile bu derleme dahilinde incelenmiş olmasa da diğer yaygın anöploidiler olan trizomi 13 ve 18 'de farklı sensitivite ve spesifite oranları ile taranabilmektedir. Ayrıca, çeşitli şirketler tarafından piyasaya sürülen bazı non-invaziv prenatal testler ile Turner sendromu, Klinefelter sendromu ve 47,XYY sendromu gibi seks kromozom anomalileri için de tarama yapma imkanı sağlanmıştır. Bazı firmalar tarafından genel popülasyonda, tekil gebeliklerde kullanılan non-invaziv prenatal testlere benzer olarak çoğul gebeliklerde kullanılacak maternal kanda fetal DNA tarama testleri geliştirilmiştir. Yakın gelecekte non-invaziv prenatal testlerin mikrodelyasyonlar ve mikrodüplikasyonlar da dahil olmak üzere, çok sayıda kromozomal anomalide yaygın olarak kullanılması beklenmektedir.

Günümüzde teknolojik gelişmeler ışığında, anne adaylarına sunulan prenatal test seçenekleri genişlemiştir. Hekimlerin teknolojik gelişmelerle birlikte ortaya çıkan bu testleri ve olası risk, fayda ve kısıtlılıkları ile ilgili güncel literatürü takip ederek hastalarına yönelttikleri tıbbi durumlarla ilgili bilinçli olarak karar vermelerini sağlayacak danışmanlık hizmetini eksiksiz olarak yerine getirmeleri gerekmektedir.

## KAYNAKÇA

1. Langdon J, Down H. Observations on an ethnic classification of idiots. *Heredity*. 1966;21(4):695.
2. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Étude des Chromosomes Somatiques de Neuf Enfants Mongoliens (Study of the Somatic Chromosomes of Nine Mongoloid Children). *Landmarks in Medical Genetics: Classic Papers with Commentaries*. 2004(51):73.
3. Sheets KB, Crissman BG, Feist CD, et al. Practice guidelines for communicating a prenatal or postnatal diagnosis of Down syndrome: recommendations of the national society of genetic counselors. *Journal of genetic counseling*. 2011;20(5):432-441.
4. Chandra N, Cyril C, Lakshminarayana P, et al. Cytogenetic evaluation of Down syndrome: a review of 1020 referral cases. *International Journal of Human Genetics*. 2010;10(1-3):87-93.
5. Reeves RH, Baxter LL, Richtsmeier JT. Too much of a good thing: mechanisms of gene action in Down syndrome. *Trends in genetics : TIG*. 2001;17(2):83-88.
6. Mürsel K, Kadioğlu N, Özel Ş, et al. Down Sendromu için Gebelere Yapılan Prenatal Tarama ve Tanı Testlerinin Sonuçları; Maliyet Analizi. *Ankara Medical Journal*. 2019;19(1):108-114.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(6):1459-1467.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstetrics and gynecology*. 2007;109(1):217-227.
9. Palomaki GE, Knight GJ, Ashwood ER, et al. Screening for down syndrome in the United States: results of surveys in 2011 and 2012. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2013;137(7):921-926.
10. Committee on Genetics Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 640: Cell-Free DNA Screening For Fetal Aneuploidy. *Obstetrics and gynecology*. 2015;126(3):e31-37.
11. Getz L, Kirkengen AL. Ultrasound screening in pregnancy: advancing technology, soft markers for fetal chromosomal aberrations, and unacknowledged ethical dilemmas. *Social science & medicine*. 2003;56(10):2045-2057.

12. Papp C, Szigeti Z, Toth-Pal E, et al. Ultrasonographic findings of fetal aneuploidies in the second trimester--our experiences. *Fetal diagnosis and therapy*. 2008;23(2):105-113.
13. Spicer RL. Cardiovascular disease in Down syndrome. *Pediatric clinics of North America*. 1984;31(6):1331-1343.
14. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1985;151(8):1078-1079.
15. Benacerraf BR, Frigoletto FD, Jr., Cramer DW. Down syndrome: sonographic sign for diagnosis in the second-trimester fetus. *Radiology*. 1987;163(3):811-813.
16. Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD, Jr. Sonographic identification of second-trimester fetuses with Down's syndrome. *The New England journal of medicine*. 1987;317(22):1371-1376.
17. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, et al. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. *Jama*. 2001;285(8):1044-1055.
18. Bricker L, Garcia J, Henderson J, et al. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. In: Core Research; 2000.
19. Nyberg DA, Souter VL. Sonographic markers of fetal trisomies: second trimester. *Journal of ultrasound in medicine*. 2001;20(6):655-674.
20. Benacerraf BR. The history of the second-trimester sonographic markers for detecting fetal Down syndrome, and their current role in obstetric practice. *Prenatal diagnosis*. 2010;30(7):644-652.
21. Winter TC, Uhrich SB, Souter VL, et al. The "genetic sonogram": comparison of the index scoring system with the age-adjusted US risk assessment. *Radiology*. 2000;215(3):775-782.
22. Bromley B, Lieberman E, Benacerraf B. The incorporation of maternal age into the sonographic scoring index for the detection at 14-20 weeks of fetuses with Down's syndrome. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1997;10(5):321-324.
23. Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(19):2001-2011.
24. Simpson JL. Invasive procedures for prenatal diagnosis: any future left? *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2012;26(5):625-638.
25. Driscoll DA, Gross SJ. Screening for fetal aneuploidy and neural tube defects. *Genetics in Medicine*. 2009;11(11):818.
26. Reddy UM, Mennuti MT. Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstetrics and gynecology*. 2006;107(1):167-173.
27. Palomaki GE, Lambert-Messerlian GM, Canick JA. A summary analysis of Down syndrome markers in the late first trimester. *Advances in clinical chemistry*. 2007;43:177-210.
28. Wright D, Spencer K, Kagan K K, et al. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7-14 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010;36(4):404-411.
29. Tørring N. Performance of first-trimester screening between gestational weeks 7 and 13. *Clinical chemistry*. 2009;55(8):1564-1567.
30. Kirkegaard I, Petersen OB, Ulbjerg N, et al. Improved performance of first-trimester combined screening for trisomy 21 with the double test taken before a gestational age of 10 weeks. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. 2008;28(9):839-844.
31. Borrell A, Casals E, Fortuny A, et al. First-trimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individually optimal gestational ages. An interventional study. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. 2004;24(7):541-545.
32. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2003;7(11):1-77.

33. Krantz D, Hallahan T, Macri V, et al. Genetic sonography after first-trimester Down syndrome screening. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;29(6):666-670.
34. Wright CF, Burton H. The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non-invasive prenatal diagnosis. *Human reproduction update*. 2008;15(1):139-151.
35. Bianchi DW, Flint AF, Pizzimenti MF, et al. Isolation of fetal DNA from nucleated erythrocytes in maternal blood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990;87(9):3279-3283.
36. Bianchi DW, Williams JM, Sullivan LM, et al. PCR quantitation of fetal cells in maternal blood in normal and aneuploid pregnancies. *The American Journal of Human Genetics*. 1997;61(4):822-829.
37. Sifakis S, Papantoniou N, Kappou D, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of Down syndrome: current knowledge and novel insights. 2012.
38. Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, et al. Development of noninvasive fetal DNA diagnosis from nucleated erythrocytes circulating in maternal blood. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. 2007;27(9):846-848.
39. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, et al. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(2):705.
40. Lo YD, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *The Lancet*. 1997;350(9076):485-487.
41. Lo YD, Zhang J, Leung TN, et al. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *The American Journal of Human Genetics*. 1999;64(1):218-224.
42. Birch L, English CA, O'Donoghue K, et al. Accurate and robust quantification of circulating fetal and total DNA in maternal plasma from 5 to 41 weeks of gestation. *Clinical chemistry*. 2005;51(2):312-320.
43. Lo YD, Tein MS, Lau TK, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *The American Journal of Human Genetics*. 1998;62(4):768-775.
44. Gil MM, Quezada MS, Revello R, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015;45(3):249-266.
45. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *The New England journal of medicine*. 2015;372(17):1589-1597.
46. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *The New England journal of medicine*. 2014;370(9):799-808.
47. Zhang H, Gao Y, Jiang F, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015;45(5):530-538.
48. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Rapid Response Reports. In: *Non-invasive Prenatal Testing: A Review of the Cost Effectiveness and Guidelines*. Ottawa (ON); 2014
49. Medicine SfM-F. SMFM Consult Series# 36: Prenatal aneuploidy screening using cell free DNA. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015.
50. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genetics in medicine*. 2011;13(11):913.
51. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, et al. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstetrics & Gynecology*. 2012;119(5):890-901.
52. Zimmermann B, Hill M, Gemelos G, et al. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci. *Prenatal diagnosis*. 2012;32(13):1233-1241.

53. Norton ME, Brar H, Weiss J, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;207(2):137. e131-137. e138.